Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Untersuchung über die Beeinflussung der Stärke und Resorption von Hämatomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rita Maria Elisabeth Frank
aus Dudweiler/Saar

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547603_0083

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Untersuchung über die Beeinflussung der Stärke und Resorption von Hämatomen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rita Maria Elisabeth Frank
aus Dudweiler/Saar

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Tronnier
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....1

II. Einführung in die Fragestellung.....2

III. Methodik

1. Apparaturen.....3

2. Die Erzeugung artefizieller Hämatome.....4

3. Substanzen.....8

4. Versuchsgut und Anordnung der Versuchsreihen.10

IV. Versuchsergebnisse

A. Kapillarresistenztest.....12

B. Hämatomresorptionstest.....14

C. Auswertung der Versuchsergebnisse.....17

D. Diskussion.....17

V. Diskussion der Untersuchungsergebnisse.....19

VI. Zusammenfassung.....24

Literaturverzeichnis.....25

I. Einleitung

Auch periphere, nicht nur cerebrale und coronare Durchblutungsstörungen gewinnen als Krankheitsursachen zunehmend an Aktualität. Somit ist die Anwendung vasoaktiver Substanzen allein oder unterstützend, bzw. in Ergänzung anderer Behandlungsmaßnahmen heutzutage nahezu unentbehrlich geworden.

Besonders wichtig erscheint aus dieser Sicht jedoch die Forderung nach ausreichend klinisch-experimentellen Untersuchungen der verschiedenen Wirkstoffe, um diese auch mit voller Berechtigung anwenden zu können.

Bisher wurden zur experimentellen Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Substanzen auf die Endstrombahn im wesentlichen zwei Modellversuche herangezogen, nämlich der Quaddelresorptionstest (26) und Hämatomresorptionstest (15).

In dieser Arbeit wird nun neben dem Hämatomresorptionstest ein abgewandelter Kapillarresistenztest durchgeführt werden und zwar unter gleichzeitiger Prüfung, ob auch diese Modellschädigung eine aussagefähige Methode zur Untersuchung der Wirksamkeit verschiedener Substanzen darstellt.

II. Einführung in die Fragestellung

In dieser Arbeit soll aufgrund der remissions-photometrischen Bestimmung (76) experimentell erzeugter Hämatome die resorptionsfördernde Wirkung, bzw. der Effekt auf die Endstrombahn verschiedener Substanzen geprüft und dabei auf folgende Fragen eingegangen werden:

1. Hat im Modellversuch eine einmalige i.v. Applikation der zu untersuchenden Präparate einen nachweisbaren Effekt im Sinne einer akuten Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. einer Kapillarabdichtung ?
2. Sind diese Effekte auch bei einer lokalen percutanen Applikation heparinoidhaltiger, bzw. heparinoid-äquivalenter Präparate in Salbenform nachzuweisen ?
3. Stellt der abgewandelte Kapillarresistenztest eine neue aussagefähige Methode zur Prüfung der Wirksamkeit intern- bzw. lokal-percutan applizierter Substanzen dar?
4. Läßt sich im Modellversuch die Hämatomresorption (als ein Kriterium für den Abbau geformter, substanzieller Gewebsbestandteile) durch Anwendung heparinoidhaltiger, bzw. -äquivalenter Substanzen beschleunigen ?
5. Welche Wirkstoffe zeigen im Modellversuch den besten therapeutischen Effekt im Sinne
   a. einer Mehrdurchblutung der Endstrombahn
   b. einer Kapillarabdichtung
   c. der Resorption von Hämatomen ?

III. Methodik

1. Apparaturen

Zur artefiziellen Erzeugung von Hämatomen in bestimmter Ausdehnung und Intensität bedienten wir uns eines im Handel befindlichen Vakuum-Massage-Gerätes (Pari Vacu-Mat in Verbindung mit dem Vacu-Stat Regleraggregat, Paul Ritzau, Pari Werk). Abb. 1 und 2 .

Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der Unterdruckerzeugung und besteht in der Hauptsache aus einem Saugaggregat mit Vacuummeter und stufenlosem Regler, aus Saugglocken verschieden großer Durchmesser (20-100 mm rund, 150 x 50 mm oval), Schlauchanschluß und Glockenhalter (61).

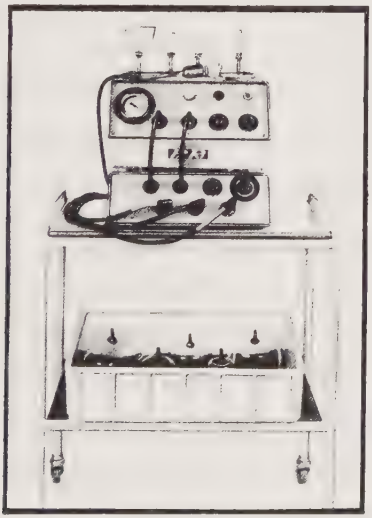

Abb. 1

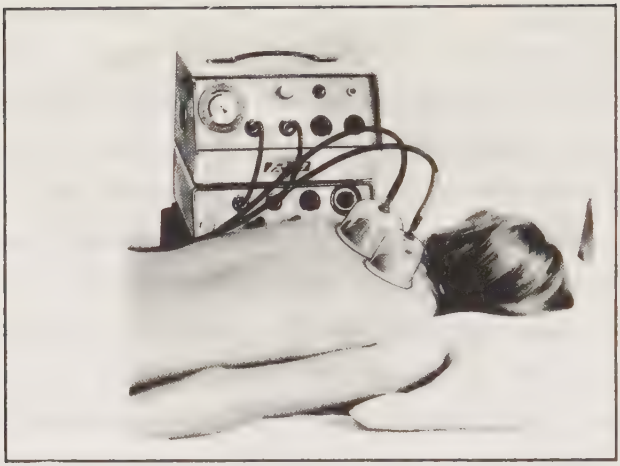

Abb. 2

Im Zuge der Untersuchungen fanden wir, daß sich die Saugglocke von 30 mm Durchmesser zur Erzeugung der definierten Hämatome am besten eignete, denn einerseits erhielten wir so genügend große, remissions-photometrisch messbare (76) Hämatome, andererseits ersparten wir unseren Probanden allzu große Hämatome.

2. Die Erzeugung artefizieller Hämatome

Durch Anlegen eines Unterdruckes an die Haut kommt es zur Einwölbung derselben in die Saugglocke; das bedeutet Strömungsstillstand, bzw. peristatische Stromverlangsamung in den Kapillaren mit gleichzeitiger Gefäßerweiterung, Sugillation und Hämatomausbildung (45, 73). Die Durchläßigkeit der Kapillarwand ist hierbei vom Quellungszustand der Endothelzellkolloide und des Grundhäutchens, sowie von Füllung und Spannung der Kapillare

selbst abhängig.

Die Kapillarresistenz als Grenze der mechanischen Belastbarkeit der Kapillarwände ist nach KÜHL (zitiert bei STÜTTGEN, 73) bei Männern größer als bei Frauen und nimmt bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter ab (73). Neben diesen individuellen Gegebenheiten, nämlich eventueller Schädigungen der Gefäßwand, Veränderungen der Beschaffenheit des Blutes, dem onkotischen und osmotischen Druck (Blutdruck), den sympathisch-konstriktorischen und parasympathisch-dilatatorischen Einflüssen ist im Modellversuch die Hämatomstärke abhängig vom angelegten Unterdruck und der einwirkenden Zeit in Minuten (s. Tab. 1 und 2 und Abb. 3 und 4).

a. Die Erzeugung gleich starker Hämatome an einer Vp durch Variation von Unterdruck und Zeit (Tab.1 u.Abb.3)

	Unterdruck in mm Hg	Zeit in Min.	rem.-photom. gemessene %
	500	5	26
	400	8	26,5
	300	11	26
Tab. 1	200	14	26,5

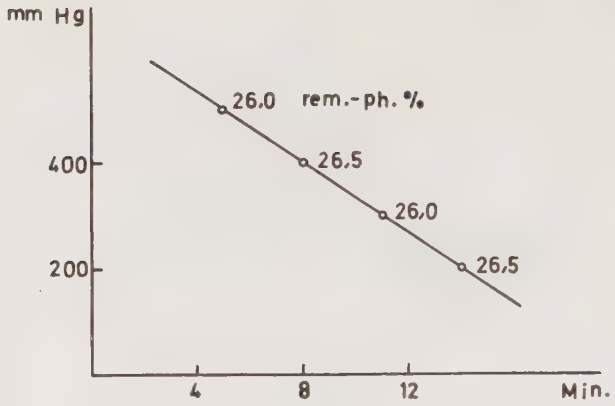

Abb. 3

b. Erzeugung verschieden starker Hämatome an einer Vp durch Variation der einwirkenden Zeit bei gleichem Unterdruck (Tab. 2 und Abb. 4)

Unterdruck in mm Hg	Zeit in Min.	remiss.-photom. gemessene %
400	8	26
400	10	23,5
400	12	20,5
400	14	19,5

Tab. 2

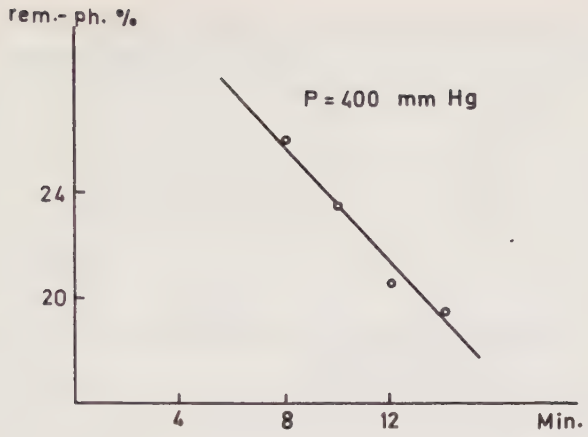

Abb. 4

Im Zuge aller Versuchsreihen legten wir einen konstanten Unterdruck von 500 mm Hg an symmetrischen Hautarealen beiderseits der Wirbelsäule in einem Abstand von 10 cm an und dosierten die einwirkende Zeit individuell zwischen 2-5 Minuten.

Die Reproduzierbarkeit der Hämatome unter gleichen Bedingungen, d.h. bei gleichem P und t, war bei zahlreichen Probanden als gut anzusehen (s. Tab. 3). Diejenigen Versuchspersonen, die durch eine Streuung über 0,5 remissions-photometrisch gemessene % in der Hämatomreproduzierbarkeit auffielen, wurden rechtzeitig aus den Versuchsreihen der Prüfung der Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. der Kapillarabdichtung eleminiert und nur zur Durchführung der Hämatomresorptionsteste herangezogen.

Unterdruck in mm Hg	Zeit in Min.	remiss.-photom. gemessene %
500	3	24,5
500	3	24
500	3	24
500	3	24,5

Tab. 3 Reproduzierbarkeit der Hämatome bei gleichem P und t bei einer Vp

3. Substanzen

Für die Untersuchungen wurde eine Reihe " durchblutungsfördernder " ,größenteils im Handel befindlicher Präparate, teils in Ampullen-, teils in Salbenform, ausgewählt. Die Bezeichnung der Präparate wurde bewußt so allgemein gehalten, da es sich um verschiedene Wirkstoffe mit unterschiedlicher physiologischer Wirkung handelt, und zwar um nikotinsäure-, aescin-, ginkgo biloba-Extrakt- und heparinoidhaltige und den Heparinoiden äquivalente Präparate (28). Siehe Tab. 4 und 5

a. Intern verabreichte Präparate (Nr.1-7 i.v. ,Nr.8 i.m.)

Präparat Nr.	Zusammensetzung (nach Angabe des Herstellers)
1	1 mg Extr. Ginkg. bilob.
2	100 mg ß-Pyridyl-carbinol
3	500 mg Tri-rotusidum, Excipientes
4	150 mg Roßkastanienextrakt, Trockensubstanz

5	0,3 mg Dihydroergocristin, 3 mg Aesculin, 60 mg Rutin (Dra 363, nicht im Handel)
6	5,1 mg Na-Aescinat = 5 mg Aescin
7	500 mg Vit. C
8	100 mg Pentosanpolysulfoester

Tabelle 4

b. Percutan verabreichte Präparate (Salben)

Präparat Nr.	Zusammensetzung (nach Angabe des Herstellers)
9	Grundlage ohne Wirkstoff
10	0,1 g Pentosanpolysulfoester in 100 g Salbe
11	0,5 g Pentosanpolysulfoester in 100 g Salbe
12	1 g Pentosanpolysulfoester in 100 g Salbe
13	Organo-Heparinoid tierischer Herkunft, 1 g in 100 g Salbe
14	1 g Aescin, 5 g Diaethylaminosalicylat, 1 g aescinpolyschwefelsaures Natrium in 100 g
15	Grundlage ohne Alkohol
16	Gel mit Alkohol
17	Grundlage mit Alkohol und Organoheparinoid

Tabelle 5

Alle Präparate wurden zur Bestimmung der Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. der Kapillarabdichtung herangezogen, die Präparate Nr. 9 bis 17 (Salben) zum Hämatomresorptionstest. Zur Kontrolle diente jeweils ein unbehandeltes Kontrollfeld (Leerwert).

4. Versuchsgut und Anordnung der Versuchsreihen

Für jede Versuchsreihe wurden pro Präparat 10 hautgesunde Probanden (bei Präparat 8 nur 5 Probanden) ausgewählt. Für beide Wirkungen,

a. die Entstehung artefizieller Hämatome nach medikamentöser (interner, bzw. lokal-percutaner) Behandlung (Kapillarresistenztest) und

b. die Resorption geformter Bestandteile unter percutaner Therapie (Hämatomresorptionstest), wurde jeweils ein Verfahren entwickelt, um die erzielten Ergebnisse objektivieren zu können.

Kapillarresistenztest

Bei dieser Methode wurden den Probanden vor Setzen der Hämatome die verschiedenen Präparate

1. intern
2. lokal-percutan verabreicht.

Die Stärke der anschließend gesetzten Hämatome ist dabei ein Maß für den Effekt einer akuten Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. einer Kapillarabdichtung. Um eine vergleichende Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Präparate zu ermöglichen, wurde vor Applikation der einzelnen Präparate (Nr. 1-17) zunächst ein unbehandeltes Hämatomkontrollfeld (Leerwert) gesetzt. Und zwar wurde ein Unterdruck von 500 mm Hg angelegt und unter Augenkontrolle die Saugglocke solange belassen, bis es zu einer bläulichlividen Verfärbung der betreffenden Hautstelle kam.
Die Reaktion wurde nach Abklingen der reaktiven Hyperämie

nach etwa 5 Minuten remissions-photometrisch bestimmt (76).

1. Präparate in Ampullenform :

   Den Probanden wurde eines der Präparate Nr. 1-7 i.v., Nr. 8 i.m. (s. Tab. 4) injiziert. Nach einer Wartezeit von 20 Minuten wurde an der entsprechenden, symmetrischen Hautstelle des Rückens erneut ein Hämatom gesetzt, und zwar unter Anwendung gleichen Unterdruckes und gleicher Zeit, gemäß der Entstehung des Hämatomkontrollfeldes. Auch dieses Hämatom wurde 5 Minuten später remissionsphotometrisch bestimmt.

2. Präparate in Salbenform :

   Nach Bestimmung des Kontrollfeldes wurden den Probanden die einzelnen Salbenpräparate (Nr. 9-17) in gleicher Menge (0,1 g) und Weise in markierte Hautbereiche des Rückens einmassiert. Nach einer Einwirkungszeit von 2 Stunden wurden an den betreffenden Stellen unter den Bedingungen des Kontrollfeldes Hämatome gesetzt und mit dem Remissionsphotometer bestimmt. Innerhalb des Versuchskollektivs fand ein Wechsel der einzelnen Behandlungsfelder statt.

Hämatomresorptionstest

Bei dieser Methode wurden den Probanden definierte Hämatome gesetzt und diese nach Abklingen der reaktiven Hyperämie und dann täglich (5 Tage lang) remissionsphotometrisch bestimmt und mit einem Testpräparat einmassiert. Ein Hämatom diente jeweils als unbehandeltes Kontrollfeld.

Auch in dieser Versuchsanordnung wurde die Verteilung der Salben von Vp zu Vp gewechselt.
Als Kriterium für die resorptionsfördernde Wirkung der Präparate gilt die tägliche Zunahme der remissionsphotometrischen %, bzw. deren mittlere tägliche Zunahme.

IV. Versuchsergebnisse

A. Prüfung der durchblutungsfördernden, bzw. kapillarabdichtenden Wirkung der Präparate 1-17 (Kapillarresistenztest).
Zusammenfassung der Ergebnisse siehe Tabelle 5 und 6 sowie Abbildung 5 und 6

Präp. Nr.	mittlere Remiss.-Abnahme gegenüber Kontrollfeld	
	rem.-photom. %	%
1	1,8	14,7
2	3,15	26,8
3	1,0	9,0
4	2,1	17,4
5	-2,45	-21,5
6	2,15	18,8
7	0,9	8,0
8	1,4	12,5

Tab. 5 Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zur Prüfung der durchblutungsfördernden, bzw. kapillarabdichtenden Wirkung der intern verabreichten Präparate

Präp. Nr.	mittlere Remiss.-Abnahme gegenüber Kontrollfeld	
	rem.-photom. %	%
9	-2,05	-18,9
10	0,55	5,18
11	0,7	6,5
12	2,05	18,9
13	2,3	21,2
14	3,5	32,26
15	2,25	25,0
16	3,85	42,8
17	0,6	6,7

Tab. 6 Zusammenfassung der Versuchsergebnisse zur Prüfung der durchblutungsfördernden, bzw. kapillarabdichtenden Wirkung der Präparate in Salbenform.

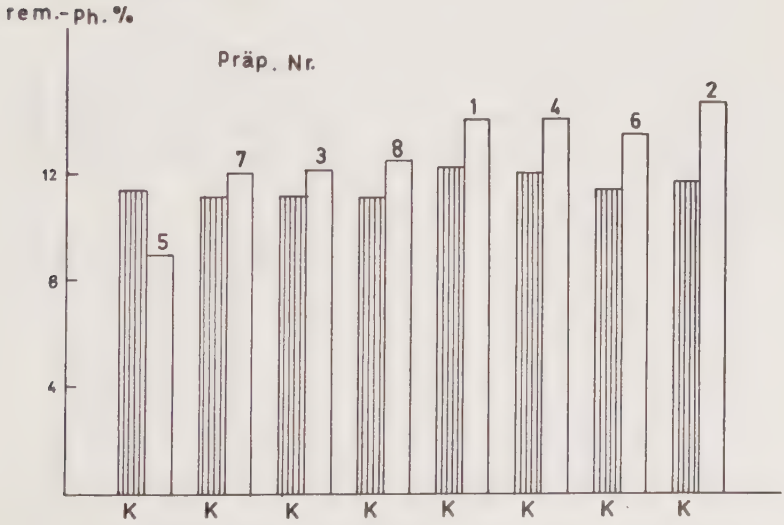

Abb.5 Hämatomstärke n. interner Applikation der Präp. 1-8 im Vergleich zum jeweiligen Kontrollfeld

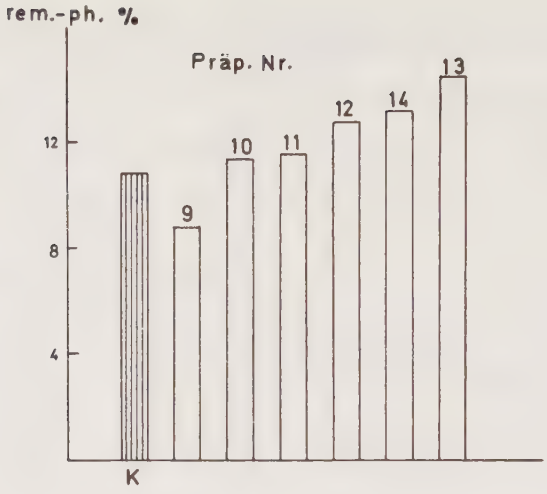

Abb. 6 Hämatomstärke nach percutaner Applikation der Präparate 9-14 im Vergleich zum Hämatomkontrollfeld

B. Prüfung der Hämatomresorption unter percutaner Applikation der Präparate 9-17 (Hämatomresorptionstest). Zusammenfassung der Versuchsergebnisse siehe Tabelle 7 sowie Abbildung 7 und 8 .

Präp. Nr.	ges. Remiss.-Abnahme	mittl. tägl. Remiss.-Zunahme nach 1	2	3	4	5 Tagen	mittl. tägl. Rem.-Zunahme die 1-6
Kontrollf.	9,95	1,1	1,05	0,8	1,45	1,3	1,14
9	9,45	0,8	0,95	0,95	1,05	1,25	1,0
10	10,0	0,95	1,78	1,65	1,3	1,0	1,32
11	11,05	1,5	2,05	1,45	1,15	1,3	1,49
12	11,05	1,5	1,75	1,7	2,1	1,55	1,72
13	12,05	2,15	2,3	1,55	1,2	1,5	1,74
14	10,3	1,55	2,5	1,35	1,9	1,6	1,78
Kontrollf.	10,2	1,6	1,25	0,9	1,6	1,4	1,35
15	11,25	1,65	1,6	1,15	1,95	1,25	1,52
16	12,2	1,2	1,35	1,95	1,65	1,45	1,52
17	9,9	1,6	1,0	0,95	1,65	0,95	1;23

Tab. 7 Zusammenfassung der Prüfung zur Hämatomresorption unter percutaner Applikation der Präparate 9-17

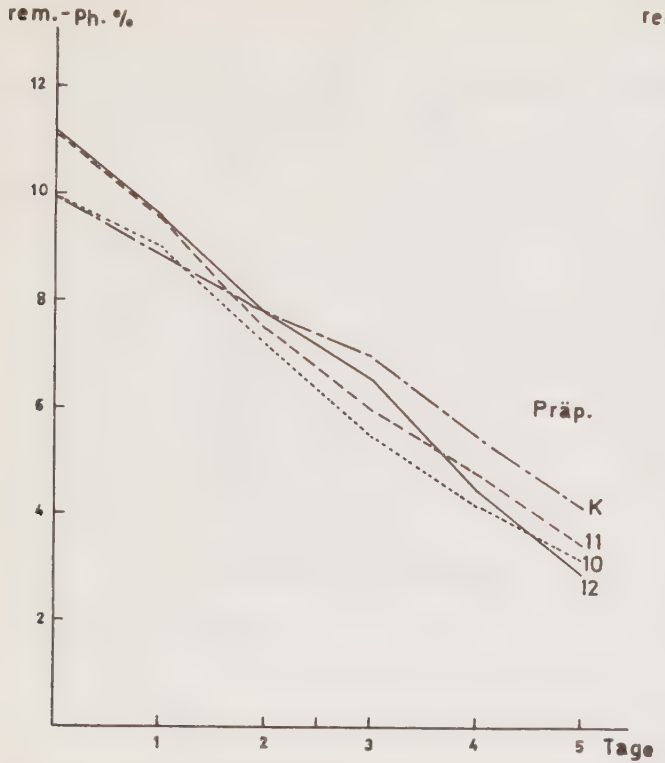

Abb. 7 Hämatomresorption unter percutaner Applikation der Präp. 10, 11, 12

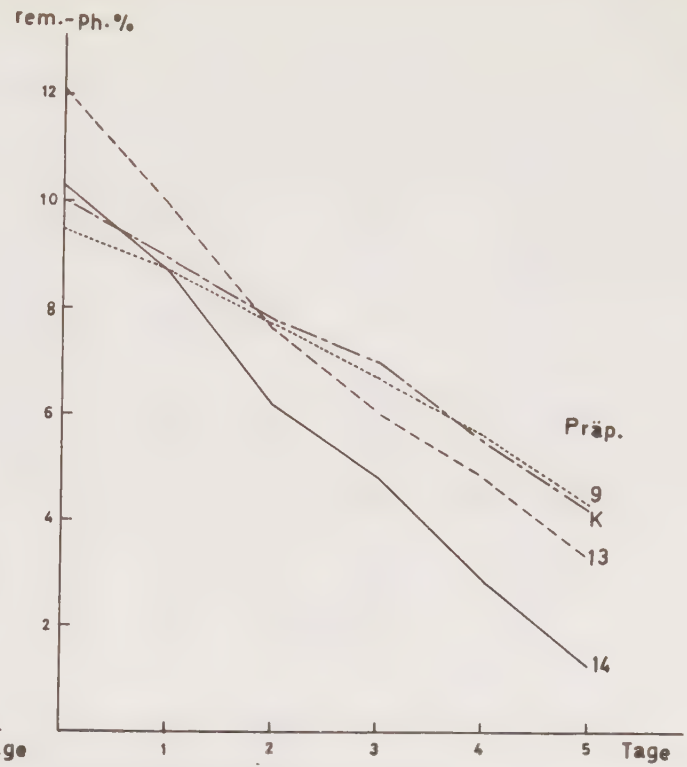

Abb. 8 Hämatomresorption unter percutaner Applikation der Präp. 9, 13, 14

C. Auswertung der Versuchsergebnisse

Für die Feststellung des wirksamen therapeutischen Effektes gelten :

1. beim Kapillarresistenztest :
   für die akute Mehrdurchblutung der Endstrombahn eine größere Abnahme der remissions-photometrischen % bei der Hämatomentstehung als bei der Entstehung des Kontrollfeldes, d.h. dem Hämatom ohne vorherige Medikation;
   für die Kapillarabdichtung : eine geringere Abnahme der remissions-photometrischen % als bei der Entstehung des Hämatomkontrollfeldes;
2. beim Hämatomresorptionstest : eine möglichst große, mittlere tägliche Remissionszunahme.

D. Diskussion

I. Kapillarresistenztest (akute Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. Kapillarabdichtung)

1. Intern verabreichte Präparate (Nr. 1-8)
   a. Präparat 2, ein ß-Pyridyl-carbinol, weist den größten Effekt im Sinne einer akuten Mehrdurchblutung der Endstrombahn auf.
   b. In der Rangordnung folgen Roßkastanienextrakte (Präparat 6 und 4), ein Ginkgo biloba-Extrakt (Präparat 1), eine den Heparinoiden äquivalente Substanz (Präparat 8) und schließlich Präparat 3 und 7 (Roßkastanienextrakt und Vit. C).
   c. Ein Kombinationspräparat aus Aesculin und Rutin

und Dihydroergocristin (Präparat 5) wirkt kapillarabdichtend.

2. Percutan verabreichte Präparate (Nr. 9-17)

a. Den größten durchblutungs-fördernden Effekt zeigt eine Organo-Heparinoid-Salbe tierischer Herkunft (Präparat 13), dann folgen eine aescinhaltige und eine den Heparinoiden äquivalente Substanz (Präparat 14 und 12).

b. Aufgrund der Versuchsergebnisse von Präparat 15-17 ist zu erkennen, wie wesentlich die Testung von Präparaten ist; denn wider Erwarten zeigt die wirkstoffhaltige Salbe (Präparat 17) einen weitaus geringeren Effekt als die Grundlage, was möglicherweise aus der Zusammensetzung derselben zu erklären ist.

II. Hämatomresorptionstest

a. Alle untersuchten Präparate zeigen eine verbesserte Resorption von Hämatomen gegenüber dem unbehandelten Hämatom (außer Präparat 17).

b. Eine aescinhaltige Salbe (Präparat 14), ein Organo-Heparinoid (Nr. 13) und eine den Heparinoiden äquivalente Substanz (Pentosanpolysulfoester, Nr. 13) zeigen gleich gute Erfolge in der Hämatomresorption.

c. Die Salbengrundlage weist keinen resorptionsfördernden Effekt auf.

V. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die Inhaltsstoffe unserer Versuchspräparate lassen sich im wesentlichen in 5 Gruppen unterteilen :

1. ß-Pyridyl-carbinol
2. Ginkgo biloba-Extrakt
3. Roßkastanienextrakt
4. Heparinoide, bzw. den Heparinoiden äquivalente Substanzen (Pentosanpolysulfoester)
5. Dihydroergocristin, Rutin

Die Wirkung von ß-Pyridyl-carbinol beruht auf der Dilatation der peripheren Gefäße (7, 18, 20, 53, 62, 87), einer Erhöhung der cerebralen (4, 31, 72) und coronaren (19, 24, 75) Durchblutung, einer geringen Blutdrucksenkung(33, 34, 53, 75) und einer Senkung des Cholesterinspiegels im Blut (84).
Eine fast unübersehbare Zahl von Publikationen bestätigen die überaus guten klinischen Erfahrungen mit dieser Substanz mit ihrer enorm großen Anwendungsbreite; und zwar in der Chirurgie (1, 59, 72, 79), der Inneren Medizin (2, 10, 36, 52, 69, 75), der Ophthalmologie (16, 39, 67), Otologie (48, 83), Dermatologie (23, 43, 86), Pädiatrie (42, 56, 64), Neurologie (12, 13, 59) und Psychiatrie (14, 32, 48, 66).

Ginkgo biloba-Extrakt, eine Spezialzubereitung aus den Blättern des Ginkgo biloba Baumes, enthält u.a. die von FISEL (17) isolierten Wirksubstanzen : Quercetin, Kämpferol und Isorhamnetin.

Periphere Durchflußsteigerung (5, 6, 37, 44, 50, 58, 60, 78), gesteigerter Coronardurchfluß und Spasmolyse (58) und Anstieg des Liquordruckes (bei freier Liquorpassage ein Maßstab für die cerebralen Durchblutungsverhältnisse) (30) sind die Charakteristika für dieses Phytotherapeutikum.

Die Roßkastanie (Aesculus hippocastanum) ist in der Arzneitherapie der nördlichen Völker seit dem Mittelalter bekannt(3). Erstmals im 19. Jahrhundert tauchen die Indikationen auf, die auch heute immer genannt werden : Varizen, einschließlich der varicösen Ulcera cruris, Hämorrhoiden und andere venöse wie auch lymphatische Stauungserscheinungen.
Das wirksame Prinzip der Roßkastanie beruht u.a. auf dem Wirkstoff Aescin (55). Der Wirkungsmechanismus selbst ist noch nicht restlos geklärt. Diskutiert werden folgende Effekte : Erhöhung des Venentonus, Beschleunigung des venösen Rückstromes, Erhöhung der Kapillarresistenz, Herabsetzung der Gefäßpermeabilität und Erhöhung der Plasma-Antithrombinaktivität, wobei das eigentliche Gerinnungssystem unbeeinflußt bleibt (27).
Zahlreiche experimentelle und klinische Ergebnisse über die Wirkung des Roßkastanienextraktes, insbesondere die ödemausleitende Wirkung, liegen vor :(27, 38, 46, 47, 51, 57, 80).

Über die Beeinflußbarkeit des Gerinnungssystems oder einzelner Faktoren desselben durch eine (percutane) Heparinoidtherapie dürften keine Zweifel mehr bestehen

(9, 11, 33, 49, 70, 74, 85). Zahlreiche Autoren berichten über den resorptions-fördernden Einfluß der Heparinoiden auf Hämatome (22, 49, 65, 68, 82). Weitere Einzelheiten siehe Diss. ECONOMOU (15) und Diss. HEBERT (26).
An dieser Stelle sei der Wirkstoff Pentosanpolysulfoester noch besonders erwähnt; es handelt sich dabei um eine aus pflanzlichen Ausgangsstoffen semisynthetisch hergestellte Substanz, die in ihrem Schwefelgehalt, chromatographischen und elektrophoretischen Verhalten den Heparinoiden äquivalent ist (29) und percutan, peroral oder i.m. appliziert, den gleichen Effekt wie diese zeigt. Sie eignet sich insbesondere zur thrombolytischen, lipolytischen und antiatherogenen Therapie.

Dihydroergocristin senkt zentral über das Vasomotorenzentrum den Gefäßtonus, wirkt peripher sympathikoadrenolytisch und erweitert so die peripheren arteriellen Gefäße; es besitzt eine besondere Wirkung auf die arterio-venösen Anastomosen, indem es zur Schließung derselben und zur Öffnung der Präkapillaren führt (54, 63, 81).
Zahlreiche Berichte über gute Resultate bei peripheren und zerebralen Durchblutungsstörungen (8, 21, 25, 40) lassen den Wert dieser Substanz erkennen.

Rutin, in zahlreichen Pflanzen, insbesondere in Blüten un Blättern der Roßkastanie enthalten, normalisiert die Permeabilität der Kapillaren und zwar durch direkten Einfluß auf das Endothel und die Interzellularsubstanz (63). Klinisch-experimentell ließ sich nachweisen, daß die Kapillarresistenz unter Rutin zunimmt (28, 40, 41, 63).

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Versuche im Ganzen, so sieht man, daß die Wirksamkeit verschiedener Substanzen auf die Endstrombahn sowohl mit dem Hämatomresorptionstest als auch mit dem abgewandelten Kapillarresistenztest geprüft werden kann. Weiterhin gent aus den Versuchsergebnissen dieser neuen Methode eines Kapillarresistenztestes eine wichtige praktische Folgerung hervor : die Prämedikation mit Substanzen, welche auf die Endstrombahn durchblutungs-fördernd wirken, schützt keineswegs vor der Ausbildung von Traumen, sondern läßt diese zu einer stärkeren Ausbildung kommen.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse lassen sich die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten :

1. Im Modellversuch hat eine einmalige i.v. Applikation gefäßaktiver Substanzen einen nachweisbaren Effekt im Sinne einer akuten Mehrdurchblutung der Endstrombahn, bzw. einer Kapillarabdichtung.
2. Dieser Effekt ist auch bei einer percutanen Applikation heparinoidhaltiger, bzw. -äquivalenter Präparate in Salbenform nachzuweisen.
3. Der abgewandelte Kapillarresistenztest stellt ebenfalls eine Methode zur Prüfung der Wirksamkeit intern-, bzw. lokal verabreichter Substanzen auf die Endstrombahn dar.
4. Die Hämatomresorption läßt sich im Modellversuch durch Anwendung heparinoidhaltiger, bzw. -äquivalenter Substanzen beschleunigen.
5. Den besten therapeutischen Effekt zeigen im Sinne :
   a. einer akuten Mehrdurchblutung :

ein ß-Pyridyl-carbinol, gefolgt von Roßkastanien-Extrakten und einem Ginkgo biloba-Extrakt,

b. einer Kapillarabdichtung :
ein Kombinationspräparat aus Dihydroergocristin, Rutin und Aesculin,

c. der Resorption von Hämatomen :
ein Organo-Heparinoid, ein aescin-haltiges Gel und Pentosanpolysulfoester.

VI. Zusammenfassung

Verschiedene Präparate wurden

1. in einem abgewandelten Kapillarresistenztest
2. im Hämatomresorptionstest

auf ihren wirksamen therapeutischen Effekt geprüft und zwar im Sinne a. einer akuten Mehrdurchblutung, b. einer Kapillarabdichtung und c. der Resorption von Hämatomen. Der abgewandelte Kapillarresistenztest erwies sich dabei als eine durchaus aussagefähige Methode zur Prüfung der Wirkung verschiedener Substanzen auf die Endstrombahn.

ß-Pyridyl-carbinol, gefolgt von Roßkastanienextrakten, Ginkgo biloba-Extrakt und Pentosanpolysulfoester zeigten gute durchblutungsfördernde Wirkung. Ein Kombinationspräparat (Dihydroergocristin, Rutin und Aesculin) erwies sich als kapillarabdichtend. Eine aescinhaltige Salbe, ein Organoheparinoid und eine den Heparinoiden äquivalente Substanz beschleunigten annähernd gleich gut die Hämatomresorption.

Literaturverzeichnis

1 ANDERS, G. : Die Behandlung der Arthrosis deformans m. Ronicol compositum; Münch. med. Wschr. 100 ,45, 1740-1741 (1958).

2 ARTHOLD, M. K. : Die intraarterielle Injektion; Wien. med. Wschr. 339-340 (1951).

3 ASCHER, W. W. : Untersuchungen d. Pharmakodynamik u. Pharmakokinetik d. Aescin am Beispiel d. Hirnödems; Wien. med. Wschr. 118 , 49, 1050-1051 (1968).

4 AUINGER, W. , KAINDL, F. , NEUMAYER, A, : Brauchbarkeit d. Schädelrheographie am Menschen, insbesondere zur Beurteilung d. Effektes therapeutischer Maßnahmen auf d. Verhalten d. Gefäße; Z. Kreisl.-Forsch. 42, 3/4, 104-115 (1953).

5 BIRKMAYER, W., DANIELCZYK, W., ZITA, G. : Tebonin^{R} b. chron. cerebraler Mangeldurchblutung; Med. Klin. 62, 11, 421-424 (1967).

6 BÖHM, C. : Neue Behandlungsmöglichkeiten zerebraler Durchblutungsstörungen; Med. Welt, 17 n. F., 55-58 (1966).

7 BRAUN-FALCO, O. WEBER, G. : Der vasotrope Effekt d. ß-Pyridylcarbinols an nicht spastisch verengten Gefäßen; Arzneimittel-Forsch. 2 , 446-447 (1952).

8 BROCK, H., WEIL , P. : Wien. med. Wschr. 106, 757 (1956).

9 BRUNNER, O. : Der Heparinintoleranztest n. Hirudoid-Einwirkung; Gynaecologia 138, 13-20 (1954).

10 CARSTENSEN, G. : Kombinationstherapie b. obliterierenden Gefäßerkrankungen; Therapiewoche 6 , 13/14, 355-359 (1955/56).

11 CHYLA, G. : Klin. u. exp. Erfahrungen m. Hirudoid; Dtsch. med. Wschr.79, 372-374 (1954).

12 DICK,H.L.H., PARKER, P., TILL, B. : ß-Pyridyl-Carbinol (Ronicol) b. Poliomyelitis; Northw. Med. 52,544-545 (1953).

13 DOBNER, E., MATHIESSEN, G., NONNENBRUCH, W. : Über d. Behandlung cerebrospinaler Lähmungen m. Dauerinfusion; Münch. med. Wschr. 95, 15, 454-456 (1953).

14 ECKMANN, F. : Behandlung depressiver Psychosyndrome in d. zweiten Lebenshälfte; Med. Klin. 37, 1580-1583 (1961).

15 ECONOMOU, G. : Die Prüfung v. Heparin u. ähnliche Stoffe enthaltenden externen Präparaten i. Hämatom-Resorptionstest; Inaug.-Diss. Tübg. 1968

16 ERLSBACHER, O., GEISBERGER, H., LEOPOLD-MESSER, G., FEIST, R.S. : Beitrag zur intrakraniellen Injektionstherapie cerebraler u. okulärer Durchblutungsstörungen; Die Medizinische 17, 615-619 (1954).

17 FISEL, J. : Quercetin u. Isorhamnetin aus grünen Blättern v. Ginkgo biloba L.; Naturwissenschaften 52, 592 (1965).

18 FROMMEL, E., BECK, J.T. : Die pharmakologische Wirkung d. ß-Pyridyl-carbinol (Ronicol); Helv. physiol. pharmacol. Acta 7, 207-209 (1949).

19 GATZEK, H., MECHELKE, K. : Zur Kreislaufwirkung d. ß-Pyridyl-carbinol (Ronicol); Schweiz. med. Wschr. 23, 526-528 (1949).

20 GOKSEL, F. M. : Les effets sur la circulation de differents derives de la pyridine; la niacine, la niacinamide, la niketnamide et la Ronicol; Acta cardiol. (Belg.) 7, 630-662 (1952).

21 GROSS, D., LENTERES, W., MATHIESSEN, G., : Aktive Apoplexiebehandlung; Münch. med. Wschr. 94, 1734-1738 (1952).

22 GYCHA, F., MYZER, R., OSTERHELD, G. : Behandlung v. Hämatomen m. einer Heparinoidsalbe; Med. Welt 18, 24, 1496 (1967).

23 HASSE, G. F. : Über d. Wirkg. intrart. Infusionen v. Acetylcholin, Pyridostigminbromid u. ß-Pyridyl-carbinol b. arteriellen Verschlußkrankheiten; Neue Z. ärztl. Fortbild. 2, 9, 736-742 (1959).

24 HAUCH, E. : Die Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen; Ärztl. Prax. IX, 29, 2-3 (1967).

25 HAUSS, W., LOSSE, H. : Zur Differenzialdiagnose d. arteriellen Hypertonie; Med. Welt, 1, 5-13 (1961).

26 HEBERT, U. M. : Die Prüfung v. Heparin u. ähnliche Stoffe enthaltenden externen Präparaten i. Quaddelresorptionstest; Inaug. Diss. Tübg. 1968.

27 HEIDELMANN, G., PREUS, E. G. : Beitrag z. Problem d. arteriovenösen Durchblutungsstörung d. Gliedmassen; Münch. med. Wschr. 32, 1025-1028(1955).

28 HEIN, H. : Die Capillarresistenzverminderung b. Hypertension u. d. Versuch einer Behandlung m. Rutin; Klin. Wschr. 26, 466-469 (1948).

29 HELWIG, B. : Moderne Arzneimittel; Wiss. Verlagsgesellschaft m. B. H. Stuttg. 2. Aufl. (1967).

30 HEMMER, R., TZAVELLAS, O., : Zur zerebralen Wirksamkeit eines Pflanzenpräparates aus Ginkgo biloba; Arzneimittel-Forsch. 17, 491 (1967).

31 HEYK, H. : Der Einfluß d. Nikotinsäure auf die Hirndurchblutung u. d. Hirnstoffwechsel b. Cerebralsklerosen u. anderen diffusen Durchblutungsstörungen d. Gehirns; Schweiz. med. Wschr. 92, 8, 226-231 (1962).

32 JANTZ, H. : Über medikamentöse Behandlung exogener u. endogener Psychosen unter Berücksichtigung d. ambulanten Praxis; Therapiewoche 7, 10, 301-308 (1956/57).

33 JESTÄDT, R., SCHLÜTER, G. : Tierexperim. Untersuchungen z. percutanen Thrombolyse m. einer neuen synthet. Heparinoidsalbe; Med. Welt 6, 297-299 (1964).

34 JOHANNES, A. : Veränderungen am intrakraniellen Kreislauf unter Wirkung v. Ronicol u. Ronicol-Acetylcholin; Inaug. Diss. Bonn, 1954.

35 KAINDL, F. : Rheographie peripherer Arterien; Arch. Kreisl.-Forsch. 20, 247-286 (1954).

36 KLEIBEL, F. : Vergleichende Untersuchungen über d. Wirkg. verschiedenen Angiolytica b. Angiopathien; Ärztl. Wschr. 13, 9/10, 213-215 (1958).

37 KRAMMER, F. : Zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen m. dem neuen Angio-Aktivator Tebonin; Med. Welt 17,(n.F.), 1524-1528 (1966).

38 KRONBERGER, K.,: Zur Thromboseprophylaxe m. Roßkastanien-
GÖLLES, J. extrakt; Med. Klin. 64, 26,1207-1209 (1969).

39 KÜCHLE, H. J. : Zeitgemäße Therapie wichtiger Augenkrankh. i. d. ärztl. Praxis; Münch. med. Wschr. 44, 1672-1676 (1957).

40 KÜCHMEISTER, H.: Die Wirkung d. Rutins auf d. Capillarpermeabilität; Klin. Wschr. 27, 297-300 (1949).

41 KÜHNAU, J. : Rutin, ein neuer wasserlösl. Wirkstoff v. Vitamincharakter; Klin. Wschr. 294-296 (1949).

42 LAMPERT, H. : Konservative Behandlung langfristiger Kinder-lähmungsrestzustände; Med. heute 5, 9, 452-455 (1956).

43 LANDGRAF, O., : Erfahrg. b. d. Behandlg. periph.
PRÜSS, F. Durchblutungsstörung m. üb. 700 intraarteriellen Inj. v. Acetylcholin, Acetylcholin-Ronicol, Acetylcholin-Ronicol-Mestinon; Med. 42, 1475-1477 (1955).

44 LEIMBACH, H. : Erfahrungen m. einem neuen gefäßwiks. Phytotherapeutikum; Landarzt 42, 1156 (1966).

45 LETTERER, E. : Allgemeine Pathologie, Georg Thieme Verl. Stuttg. (1959).

46 LORENZ, D., : Das therap. wirks. Prinzip d. Roß-
MAREK, M. L. kastanie: Aufkl. d. Wirkstoffes; Arzneimittel-Forsch.(Drug.-Res.), 10, Heft 4, 263-272 (1960).

47 MAIER, C. : Hämolyse u. hämol. Krankhtn., Huber, Bern 1950.

48 MEYER, E. : Hinweise z. therap. Beeinflußung d. inn. Ohres; HNO (Berl.) 3,11,325-328(1953).

49 MUELLER, K. : Tierexperim. über d. Beeinflußung v. Hämatomen durch eine synthet. Hepainoidsalbe; Med. Klin. 62, 3, 107-108 (1967).

50 MUTH, H. W. : Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen m. Tebonin; Dtsch. med. J. 18, 370 (1967).

51 NEHRING, U. : Zum Nachweis d. Wirksamkeit v. Roßkastanienextrakt auf d. Venentonus n. oraler Appl.; Med. Welt, 17,(N.F.) 1662-1665 (1966).

52 NEUMAYR, A. : Die diagnostischen Methoden u. internen Behandlungsmöglichkeiten d. peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen; Wien. Z. inn. Med.,4 , 182-191 (1951).

53 NIESEL, P., LEONARDI, F., WEIGELIN, E. : Der Einfluß d. Beta-Pyridyl-carbinols (Ronicol) auf d. Weite d. peripheren Hirngefäße; Münch. med. Wschr. 97, 5, 141-144 (1955).

54 ORTH, H. : Zur Therapie d. Zerebralsklerose i. d. tägl. Praxis; Med. Klin. 60, 266-269 (1965).

55 ORZECHOWSKI, G.: Therapeutische Wirkungen v. Saponinen; Med. Mschr. 14, 9, 570-574 (1960).

56 PACHE, H. D. : Physiologie u. Pathologie d. Nervensystems; Mschr. Kinderheilk. 107, 9, 423-427 (1959).

57 PATT, P., WINKLER, W. : Das therap. wirks. Prinzip d. Roßkastanie;zur Chemie d. Wirkstoffes; Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) 10, 273-275 (1960).

58 PETER, H. , FISEL, J. , WEISSER, W. : Zur Pharmakologie d. Wirkstoffe aus Ginkgo biloba; Arzneimittel-Forsch. 16, 719 (1966).

59 PARTIUS, W. : Über d. Wirkung gefäßerweiternder Mittel b. d. Nachbehandlung v. Hirnverletzten; Nervenarzt 27, 8, 365-368 (1956).

60 RISSE, S. : Zur Behandlg. zerebraler u. peripherer Durchblutungsstörungen i. d. Allgemeinpraxis; Med. Welt 18,28, 1659-1662 (1967).

61 RITZAU, P. : Vacuum-Massage i. d. Physik-Therap., herausgeg. v. d. wiss. Abt. Paul Ritzau, Pari-Werk, Starnberg/See.

62 ROBACK, G. S., IVY, A. C. : Die Gefäßwirkungen v. Ronicol. Eine physiol. Studie am normalen Menschen; Circulation 6, 90-95 (1952).

63 SAUERTEIG, F. : Beitrag zur klin. Behandlung d. varik. Symptomenkomplexes; Med. Welt 17, 825-827 (1966).

64 SCHLACK, H. : Migräne u. habitueller Kopfschmerz i. Kindesalter; Dtsch. med. Wschr. 82, 1605-1609 (1957).

65 SCHMIDT, G. : Über d. Beeinflußung v. Hämatomen durch Hirudoid; Münch. med. Wschr. 45, 2021-2023 (1959).

66 SCHRAPPE, O. : Über d. medikamentöse Behandlung depressiver Verstimmungszustände m. gefäßerweiternden Mitteln; Nervenarzt, 27, 2, 84-86 (1956).

67 SENN, H. E. : Über die Wirkung v. Nikotinsäure u. ihren Abkömmlingen b. Augenkrankhtn.; Praxis, 25, 569-570 (1949).

68 SEVIN, W., DIETZ, H. : Untersuchungen zur Resorptionsbeschleunigung v. Hämatomen; Derm. Wschr. 153, 27, 745-750 (1967).

69 SINGER, R. : Neue Erfahrungen m. intraart. anwendb. Heilmitteln b. d. periph. art. Zirkulationsstörungen; Wien. med. Wschr. 27/28, 469-472 (1950).

70 SPOHN, K., PESCHEL, G. : Kritische Betrachtungen zur perc. Beeinflußung d. Blutgerinnung durch Hirudoid; Chirurg 22, 481-483 (1951).

71 STATISTIK : Olivetti, Programma 101, Dt. Olivetti GMBH.

72 STEINKE, H. J. : Zur Therap. cereb. Durchblutungsstörungen m. besonderer Berücksichtig. d. ß-Pyridyl-carbinol; Dtsch med. Wschr. 83, 36, 1551-1558 (1958).

73 STÜTTGEN, G. : Die normale u. path. Physiologie d. Haut; Gustav.Fischer Verlag, Stuttg. 1965.

74 STÜTTGEN, G., BRÜSTER, H. : Zur Beeinflußung d. physiolog. Gerinnungszeiten d. Klärfaktors durch Ganzeinreibg. m. Heparin u. Heparinoidsalben; Derm. Wschr. 141, 97-102(1960).

75 THURNHERR, A., HELLER, A. : Klin. Erfahrungen über d. Vasodil. m. ß-Pyridyl-carbinol (Ronicol); Schweiz. med. Wschr. 23,522-526(1949).

76 TRONNIER, H. : Bestimmung d. Hautfarbe unter besonderer Berücksichtigung d. Erythem- u. Pigmentmessung; Strahlentherapie 121, 392-404 (1963).

77 TRONNIER, H. : Interne Therapie d. chron. venösen Insuffizienz; Münch. med. Wschr. 110, 40, 2303-2307 (1968).

78 TRONNIER, H. : Klinisch-pharmakologische Untersuchungen über den Effekt eines Extraktes aus Ginkgo biloba L. b. postthrombotischen Syndrom; Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) 18, 551-554 (1968).

79 UMBACH, W., PHILIPP, K., MÜNDINGER, F. : Zur Behandlung vasodystoner Durchblutungsstörungen; Dtsch. med. Wschr. 80, 35, 1251-1256 (1955).

80 VOGEL, G., UEBEL, H. : Das therapeutisch wirksame Prinzip d. Roßkastanie; zur Frage v. Angriffspunkt u. Wirkungsmechanismus; Arzneimittel-Forsch. 10, 275 (1960).

81 VOGLER, E. : Angiograph. Beitr. zur Entstehung v. Gefäßerkrnkungen u. Durchblutungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung d. terminalen Strombahn; Fortschr. Röntgenstr. 81,479-489(1954).

82 WECKOPP, W. : Perkutane Heparinoidtherapie i. d. Chirurgie; Med. Welt, 24,1321-1323(1963).

83 WEICHMANN, M. : Ohrensausen u. seine Behandlung; Z. Laryng. Rhinol. 24, 4, 278-280(1956).

84 WINSOR, T., FISHER, E. K., PAYNE, J. H. : A method for the study of peripheral arteriosclerosis; J. Amer. Geriat. Soc. 7, 167-174 (1959).

85 WITTE, S., BRESSEL, D. : Thrombininhibitor-Anstieg i. Blut n. percutaner Heparinoidanwendung; Klin. Wschr. 10, 501 (1960).

86 WIRTZ, G. : Zur Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen i. d. Praxis; Landarzt 32, 2, 39-40 (1956).

87 ZICKGRAF, H. : Über d. Kreislaufwirkung d. ß-Pyridylcarbinols (Ronicol); Z. klin. Med. 148, 25-37 (1951).

Herrn Professor Dr. W. Schneider, dem Direktor der Universitäts-Hautklinik Tübingen, danke ich für die mir eingeräumte Möglichkeit, daß ich in seinem Hause diese Arbeit habe durchführen dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Tronnier für die Überlassung des Themas und das stets wohlwollende und fördernde Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Lebenslauf

Am 6. März 1943 wurde ich, Rita Maria Elisabeth Frank, als Tochter des Helmut Frank und seiner Ehefrau Margarete, geb. Latz, in Dudweiler/Saar geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Saarbrücken, anschließend bis 1959 die Mittelschule und bis 1960 das Realgymnasium.

Von 1960 bis 1963 war ich Schülerin des Deutschen Gymnasiums in Wettenhausen/Günzburg, wo ich das Abitur ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1964 an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen; hier legte ich 1965 die Naturwissenschaftliche und 1967 die Ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab.

Mein Studium beendete ich am 28. Juli 1970 mit dem Medizinischen Staatsexamen.